

腎移植後のタクロリムス誘発性腎障害の軽減を目的 としたエベロリムス併用効果に関する研究

重松, 智博

<https://hdl.handle.net/2324/4784545>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (臨床薬学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	重松 智博			
論 文 名	腎移植後のタクロリムス誘発性腎障害の軽減を目的としたエベロリムス併用効果に関する研究			
論文調査委員	主 査	九州大学	教 授	家入 一郎
	副 査	九州大学	教 授	松永 直哉
	副 査	九州大学	講 師	小林 大介
	副 査	九州大学	准教授	江頭 伸昭

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

カルシニューリン阻害薬 (calcineurin inhibitor; CNI) の 1 つであるタクロリムス (tacrolimus; TAC) は腎移植後の拒絶反応抑制で用いられる代表的な免疫抑制薬である。TAC は優れた免疫抑制効果を有するが、代表的な副作用として腎線維化を伴う腎障害を引き起こす。CNI による腎線維化の形成には、組織の線維化を促進する主なサイトカインである transforming growth factor- β (TGF- β) の発現上昇、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化などの関与が報告されてきた。これらの機序に基づき、抗 TGF- β 抗体やアンジオテンシン受容体拮抗薬などの線維化抑制効果が検証されてきたが、効果が不十分、あるいは臨床利用へのハードルが高いなどの点から、CNI 誘発性の腎線維化抑制を目的とした実用には至っていない。

このような背景の中、TAC 誘発性の腎線維化に対して腎保護効果を有するのではないかと着目したのが mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤のエベロリムス (everolimus; EVR) である。EVR は腎移植後の免疫抑制療法で TAC と併用されることのある免疫抑制薬の 1 つである。mTOR 阻害剤が腎臓において抗線維化作用を有することに関しては過去に複数の基礎研究の報告がある。これらの研究で示された mTOR 阻害剤が有する抗線維化作用を考慮すると、TAC 誘発性の腎線維化に対しても EVR が抗線維化作用を発揮することが期待されるが、TAC 誘発性の腎線維化に対する EVR の効果を検討した研究はこれまでに報告例がない。

以上の背景から、第 1 章では TAC 誘発性の腎線維化に対する EVR の抑制効果を検討するために、動物実験および細胞実験を中心とした基礎的検討を行った。第 2 章では、九州大学病院で腎移植を行った患者で、移植後免疫抑制薬として TAC を使用した患者の臨床データを収集し、EVR 併用群および非併用群を比較することで移植後免疫抑制薬としての EVR 併用に関する効果の解析を行い、以下の新しい知見を得た。

まず第 1 章では、既報に従って腎線維化を伴う TAC 誘発性腎障害モデルラットを作成し、EVR 併用効果を検討した。その結果、TAC 単独投与で上昇した各種の腎障害マーカーは EVR 併用で有意に低下した。また、TAC 単独投与で腎尿細管間質線維化が亢進したが、EVR 併用で有意に抑制された。一方、TAC 投与で上昇した腎臓における TGF- β 発現量は、EVR を併用しても有意に抑制されなかった。また、TAC 単独投与によって腎尿細管間質領域へのマクロファージの浸潤が増加したが、EVR 併用で有意に抑制された。さらに、ラット由来の腎線維芽細胞を用いた実験の結果から、TGF- β 刺激によって活性化された線維化シグナルは、EVR の併用によって顕著に抑制されることが分かった。

次に第2章では、腎移植後の免疫抑制療法として、TACとEVRを併用した患者（EVR群）85名、EVRを併用せずTACとミコフェノール酸モフェチル（MMF）を併用した患者（MMF群）86名を対象とし、移植後1年目までの両群のデータを比較することでEVRの併用効果を解析した。移植後腎生検による腎組織の病理診断の結果から、尿細管間質線維化、尿細管間質の炎症、尿細管炎、尿細管萎縮の各指標に関して、移植後1年時点で両群間に有意差は認められなかった。また、移植後3ヵ月目、1年目の腎生検における拒絶反応発生率に両群間で有意差は認められなかった。次に、各群における移植後1ヵ月目と12ヵ月目の2点間における推算糸球体ろ過量（estimated glomerular filtration rate; eGFR）の変化量を比較したところ、2群間のeGFR変化量に有意差は認められなかった。両群間における臨床検査値の推移を比較したところ、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロールといった脂質関連の項目でEVR群が顕著に高値を示した。また、移植後1年以内にEVRの使用を中断するに至った副作用としては脂質異常症によるものが最多であった。

以上の研究から、第1章では、EVRがTAC誘発性の腎尿細管間質線維化を減弱することを、ラットおよび培養細胞を用いた実験で明らかにした。第1章で得られた結果から、EVRは腎線維芽細胞とマクロファージを標的として、TAC誘発性の腎線維化に対する抗線維化作用を発揮しているものと考えられた。TAC投与は腎臓におけるTGF- β の発現量を増加させるが、そのTGF- β によって活性化された腎線維芽細胞のmTORシグナル経路を抑制することで、EVRは腎線維化を減弱しているものと考えられた。さらに、EVRはTAC誘発性の腎線維化のみならず、腎機能障害や形態学的異常も減弱した。今日の臓器移植医療において、TACと併用される免疫抑制薬は複数種類あるが、EVRはそのうちの1つであり、特に腎移植領域では頻繁に併用される薬剤の1つである。EVRが有するTAC誘発性腎線維化に対する保護効果を考慮すると、EVRはTACと併用する免疫抑制薬として有用性が高い可能性が考えられた。

第2章では、腎移植後の免疫抑制薬としてのEVRのTACとの併用効果について、同用量のTACとMMFを使用した患者群と比較することで、移植後の成績、移植後腎機能、移植腎組織への影響、その他安全性や副作用などの観点から多角的に解析を行った。その結果、腎移植後1年目までは、移植後の腎機能変化、拒絶反応発生率、移植腎の組織学的変化などの複数の観点において、EVR群とMMF群の免疫抑制プロトコルは同等の免疫抑制効果を発揮すると考えられた。一方、EVRの線維化抑制効果については、本研究で調査した移植後1年目まででは明らかにすることができなかった。EVRおよびMMFは異なる副作用リスクを有しており、過去の報告からEVRは悪性腫瘍やウイルス感染症の発症リスクの低下が期待できるなど、両薬剤は異なる特徴を有している。したがって、個々の患者の特徴に応じてTACと併用する薬剤を選択することが重要と考えられた。

以上の結果より、本研究の意義は大きく、博士(臨床薬学)の学位に値すると認める。